



16^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Μάριος Παπασωτηρίου

mpapasotiriou@yahoo.com

mpapasotir@upatras.gr



Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 1. Από τους παρακάτω συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ποιός πιθανόν σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση ΒΚ νεφροπάθειας:
- ❖ Α. cyclosporine - everolimus
- ❖ Β. azathioprine - tacrolimus
- ❖ Γ. cyclosporine - MMF
- ❖ Δ. tacrolimus – MMF

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ **2. Η χορήγηση αγωγής με rituximab μπορεί να πραγματοποιηθεί στη μεταμόσχευση νεφρού σε ποιές περιπτώσεις:**
- ❖ Α. πριν τη μεταμόσχευση ως standard αγωγή
- ❖ Β. στην κυτταρικού τύπου απόρριψη
- ❖ Γ. στην αντισωματικού τύπου απόρριψη
- ❖ Δ. κάθε 6 μήνες για την αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 3. Η εμφάνιση φλεγμονώδους διαρροϊκού συνδρόμου σε ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού ο οποίος λαμβάνει αγωγή με αναστολέα της καλσινευρίνης (tacrolimus) θα έχει ως αποτέλεσμα:
 - ❖ Α. την αύξηση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Β. τη μείωση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Γ. δεν θα επηρεάσει τα επίπεδα του Fk
 - ❖ Δ. την αρχική μείωση των επιπέδων του Fk και εν συνεχεία αυτά θα επανέλθουν στην προηγούμενη ισορροπία

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

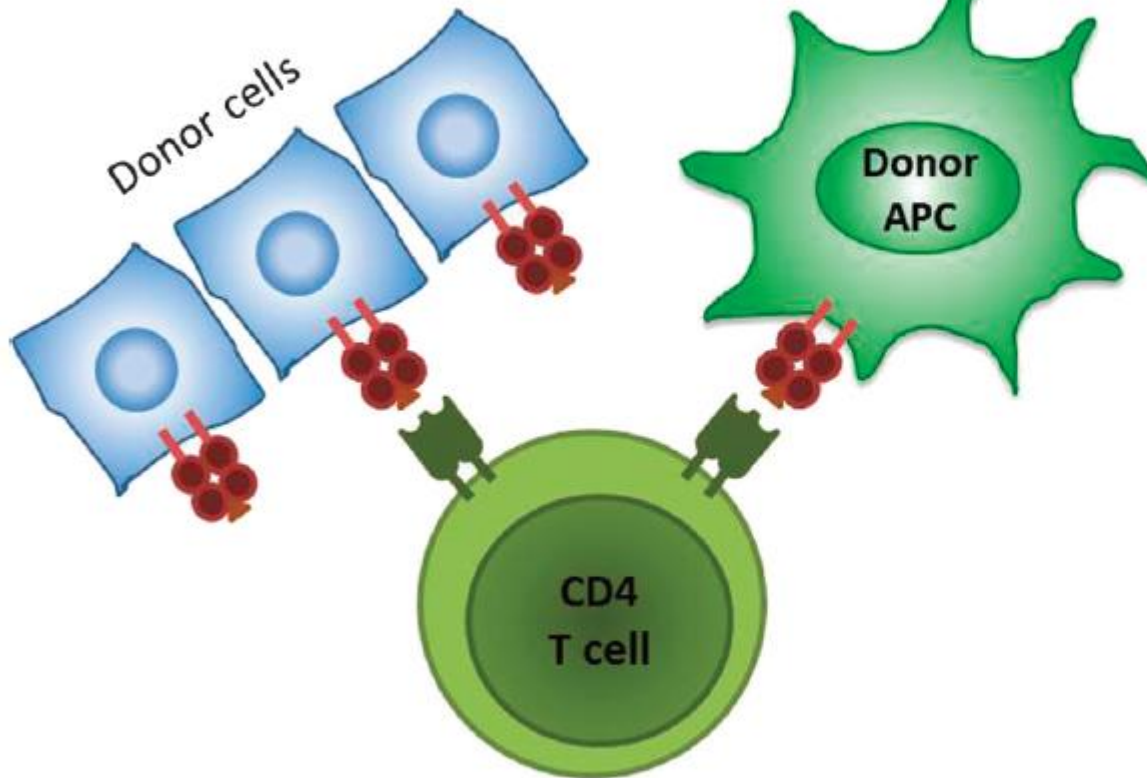
- ❖ 4. Οι κυριότεροι παράγοντες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων επεμβαίνοντας στον κυτταρικό κύκλο αποτελούν:
 - ❖ Α. οι CNIs και το MMF
 - ❖ Β. οι mTORi και οι CNIs
 - ❖ Γ. οι mTORi και το MMF
 - ❖ Δ. η αζαθειοπρίνη και οι CNIs

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ Βασικά στοιχεία ανοσολογίας στη μεταμόσχευση
- ❖ Βασικός κορμός ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη μεταμόσχευση νεφρού. Κορτικοστεροειδή και μικρομοριακά φάρμακα
- ❖ Πρωτεΐνικά και νεότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

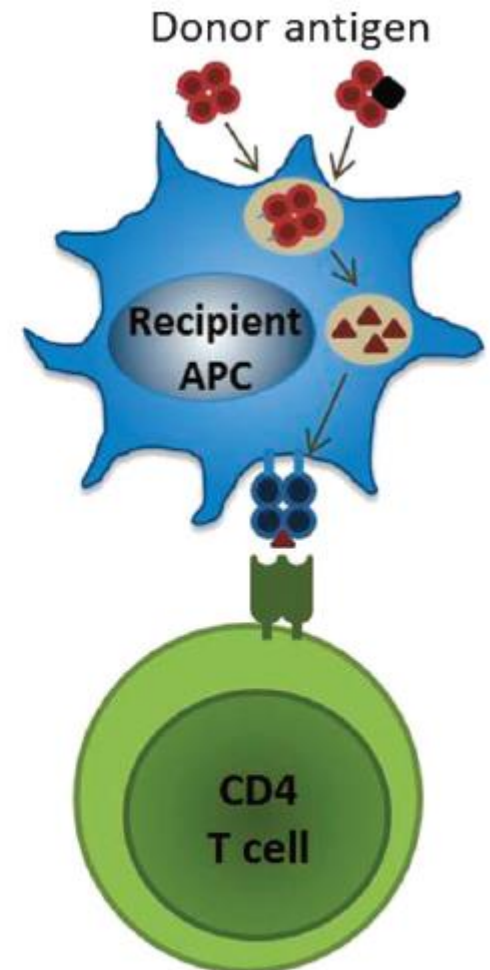
Βασικά στοιχεία ανοσολογίας

A



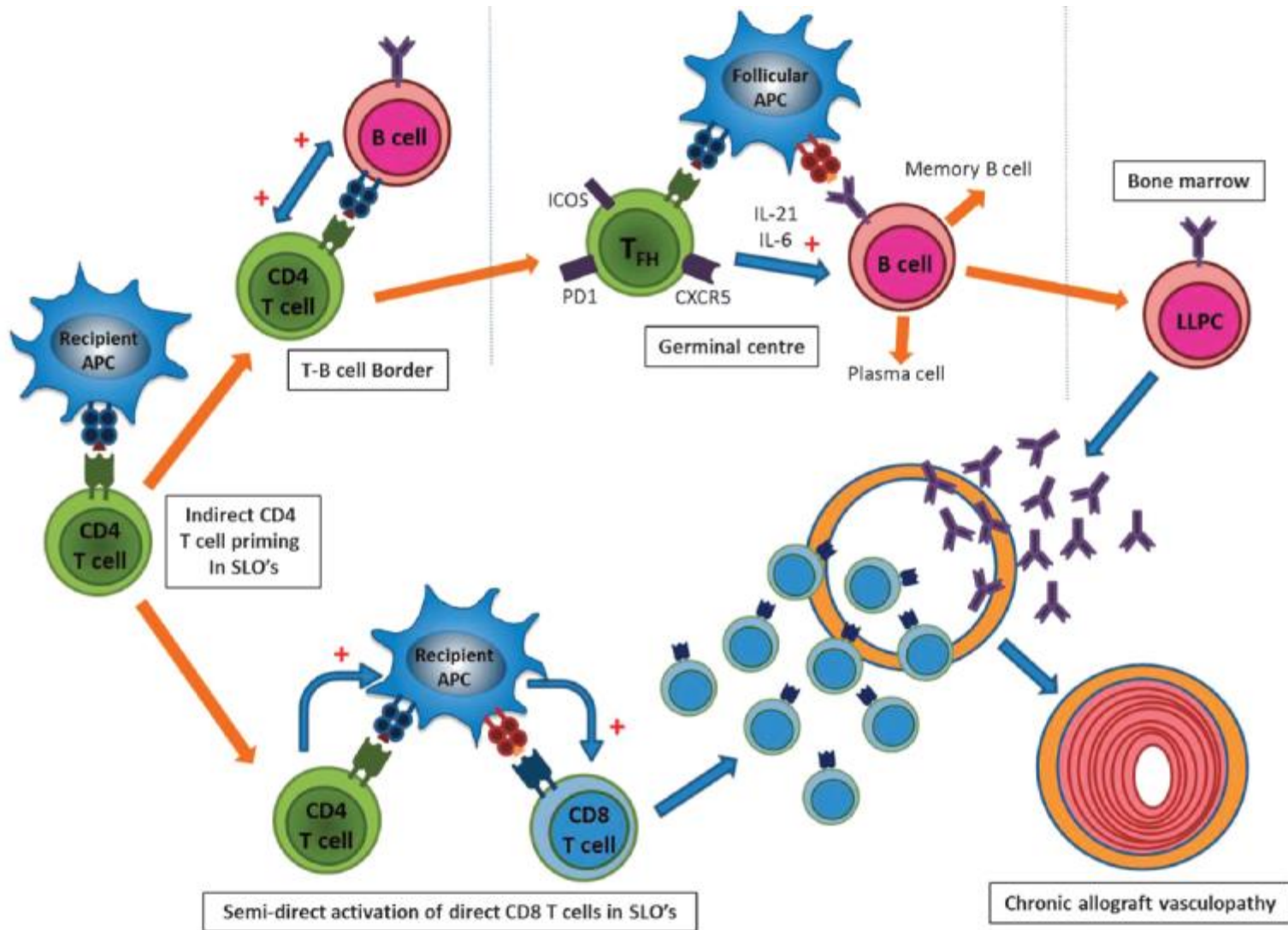
Direct Allorecognition

B

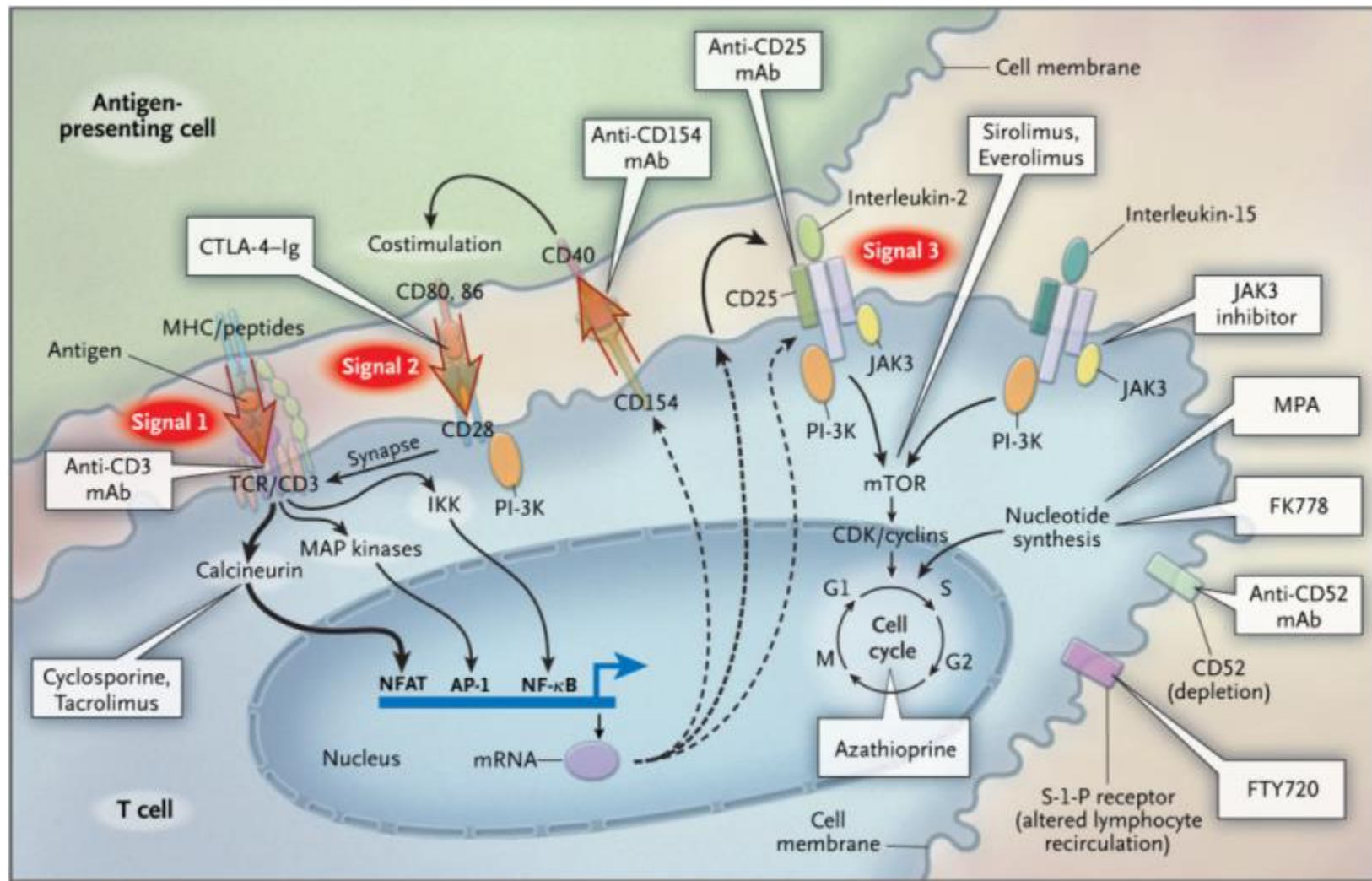


Indirect Allorecognition

Βασικά στοιχεία ανοσολογίας



Σηματοδοτικά μονοπάτια



Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ Βασικά στοιχεία ανοσολογίας στη μεταμόσχευση
- ❖ **Βασικός κορμός ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη μεταμόσχευση νεφρού. Κορτικοστεροειδή και μικρομοριακά φάρμακα**
- ❖ Πρωτεΐνικά και νεότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Κατηγορίες Ανοσοκατασταλτικών

Κορτικοστεροειδή

Μικρομοριακά φάρμακα

Φάρμακα που συνδέονται στην ανοσοφιλίνη

- Αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη – τακρόλιμους)
- Αναστολείς της ραπαμυκίνης (sirolimus – everolimus)

Αναστολείς της σύνθεσης των νουκλεοτιδίων

- Αναστολείς της σύνθεσης των πουρινών (mycophenolate mofetil - mizoribine)
- Αναστολείς της σύνθεσης των πυριμιδών (Leflunomide – FK778)

Αντιμεταβολίτες

- Αζαθειοπρίνη

Πρωτεϊνικά φάρμακα

Αντισώματα (depleting) έναντι των T ή B κυττάρων ή και των δύο

- Polyclonal antibody: horse or rabbit antithymocyte globulin (**ATG**)
- Mouse monoclonal anti-CD3 antibody (muromonab-CD3)
- Humanized monoclonal anti-CD52 antibody (**alemtuzumab**)
- B-cell–depleting monoclonal anti-CD20 antibody (**rituximab**)

Αντισώματα (non depleting) και πρωτεΐνες

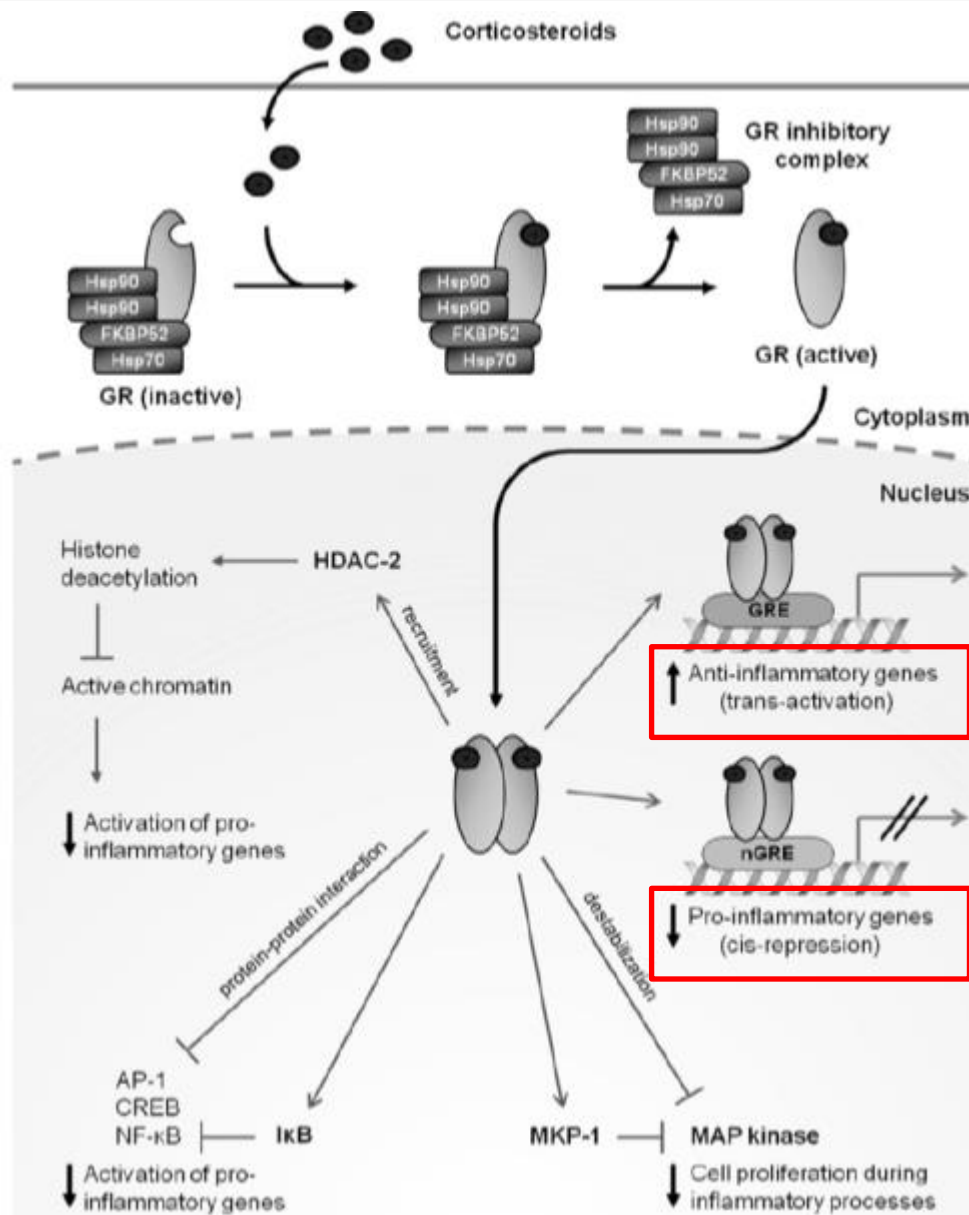
- Monoclonal anti-CD25 antibody (daclizumab, **basiliximab**)
- Fusion protein with natural binding properties: CTLA-4–Ig

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη

Κορτικοστεροειδή

- ❖ Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μεταμόσχευση τα τελευταία 50 έτη, ως **θεραπεία συντήρησης** και **θεραπεία της οξείας απόρριψης**.
- ❖ **Καταστέλλουν την παραγωγή πολυάριθμων κυτοκινών** και αγγειοδραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης (IL) -1, IL-2, του TNF-α, του συμπλέγματος MHC II, των χυμοκινών και των πρωτεασών.
- ❖ **Επηρεάζουν την ανοσοαπόκριση** μέσω ρύθμισης της πρωτεΐνης ενεργοποιητή της μεταγραφής τύπου 1 (AP-1) και του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ).
- ❖ Τα κορτικοστεροειδή διεγείρουν επίσης τη λιποκορτίνη, η οποία αναστέλλει τη φωσφολιπάση A2, **αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή λευκοτριενίων και προσταγλανδινών**.

Κορτικοστεροειδή



Κορτικοστεροειδή

Βασική Φαρμακοκινητική

- ❖ Τα κύρια κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται είναι η **πρεδνιζόνη (ή πρεδνιζολόνη) per os** και η **ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη**. Οι από του στόματος παράγοντες έχουν καλή βιοδιαθεσιμότητα και σύντομο χρόνο ημιζωής (60 - 180 λεπτά), αλλά **μακροχρόνια βιολογική δράση** (18 - 36 ώρες).
- ❖ Η συγχορήγηση επαγωγέων της δράσης του κυτοχρώματος P-450 που μεταβολίζουν τα κορτικοστεροειδή (π.χ. φαινυτοΐνη, ριφαμπίνη) μειώνουν τον χρόνο ημιζωής των κορτικοστεροειδών, ενώ η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του P-450 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) δρα το αντίθετα.
- ❖ Για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης, χρησιμοποιούνται συνήθως δόσεις υπό μορφή ώσεων από 250 έως 1000 mg μεθυλπρεδνιζολόνης.

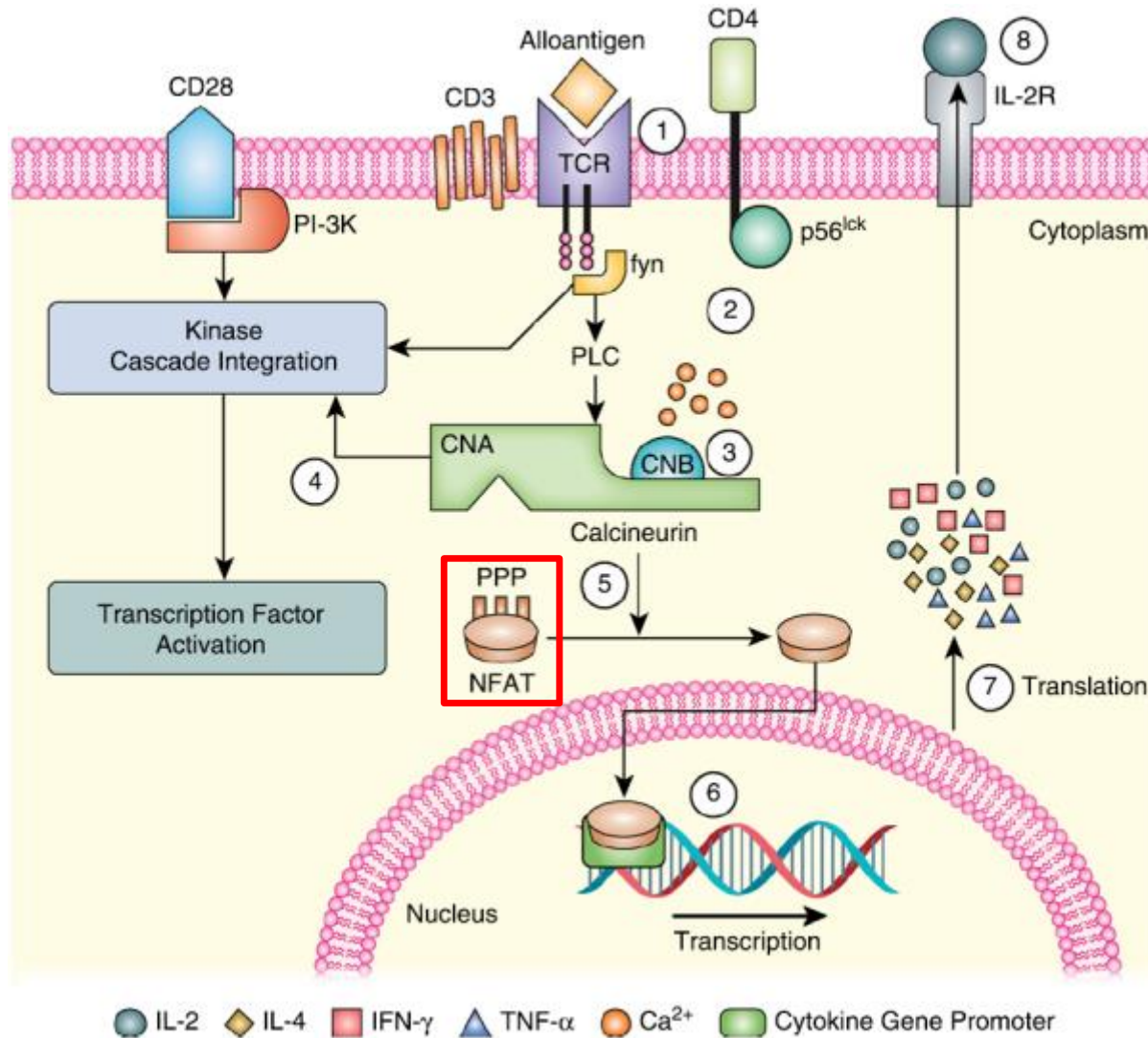
Κορτικοστεροειδή

Επιπλοκές

- ❖ Οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών είναι συχνές και σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα, ιδίως **καταρράκτη**, **οστεοπόρωση** και **νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου**.
- ❖ Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν **υπέρταση**, αυξημένη όρεξη με **αύξηση βάρους**, **Σ. διαβήτη**, **υπερλιπιδαιμία**, ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου, πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα, διάτρηση παχέος εντέρου, καθυστέρηση της ανάπτυξης και **μυοπάθεια**.
- ❖ Ο **κίνδυνος λοίμωξης** αυξάνεται με **υψηλή σωρευτική δόση** και παρατεταμένη χορήγηση.
- ❖ Τα κορτικοστεροειδή **δεν σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα κακοήθειας**.
- ❖ Θεωρούνται γενικά **ασφαλή κατά την εγκυμοσύνη**, ωστόσο έχει αναφερθεί καταστολή των επινεφριδίων του εμβρύου.

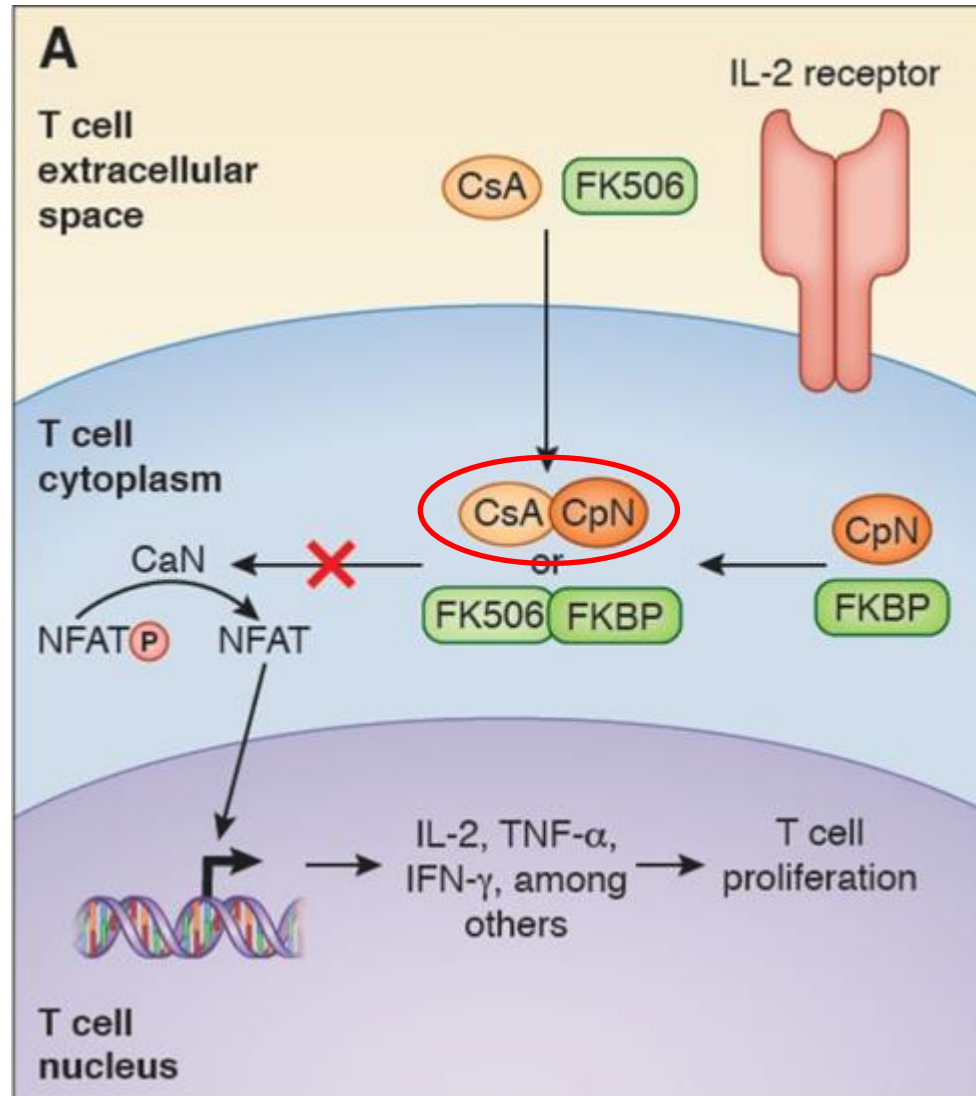
Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Μηχανισμός δράσης



Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Μηχανισμός δράσης – Κυκλοσπορίνη



Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNI)

Φαρμακοκινητική – Κυκλοσπορίνη

- ❖ Η βασισμένη σε έλαιο σύνθεση (Sandimmun) απαιτεί διαλυτοποίηση στη χολή και παρουσιάζει μεταβλητή και απρόβλεπτη βιοδιαθεσιμότητα. Η **μικρογαλακτωματοποιημένη** μορφή (**Sand. Neoral**) παρουσιάζει βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα και λιγότερη εξάρτηση από τη χολή.
- ❖ Ο μέσος χρόνος ημιζωής είναι περίπου 19 ώρες.
- ❖ Στο αίμα, η κυκλοσπορίνη **κατανέμεται κυρίως στα ερυθροκύτταρα** (60% έως 70%) και στα λευκοκύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό συνδέεται με λιποπρωτεΐνες και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος.
- ❖ Η κυκλοσπορίνη **μεταβολίζεται** κυρίως από το **CYP3A4 στο ήπαρ**.
- ❖ Η **P-γλυκοπρωτεΐνη**, η οποία εκφράζεται **στο έντερο**, **μειώνει την απορρόφηση** των CNI (μεταφορά από τα εντερικά επιθηλιακά κύτ).
- ❖ Η **απέκκριση** είναι κυρίως **χολική**, με μόνο το 6% της από του στόματος δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα.

Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

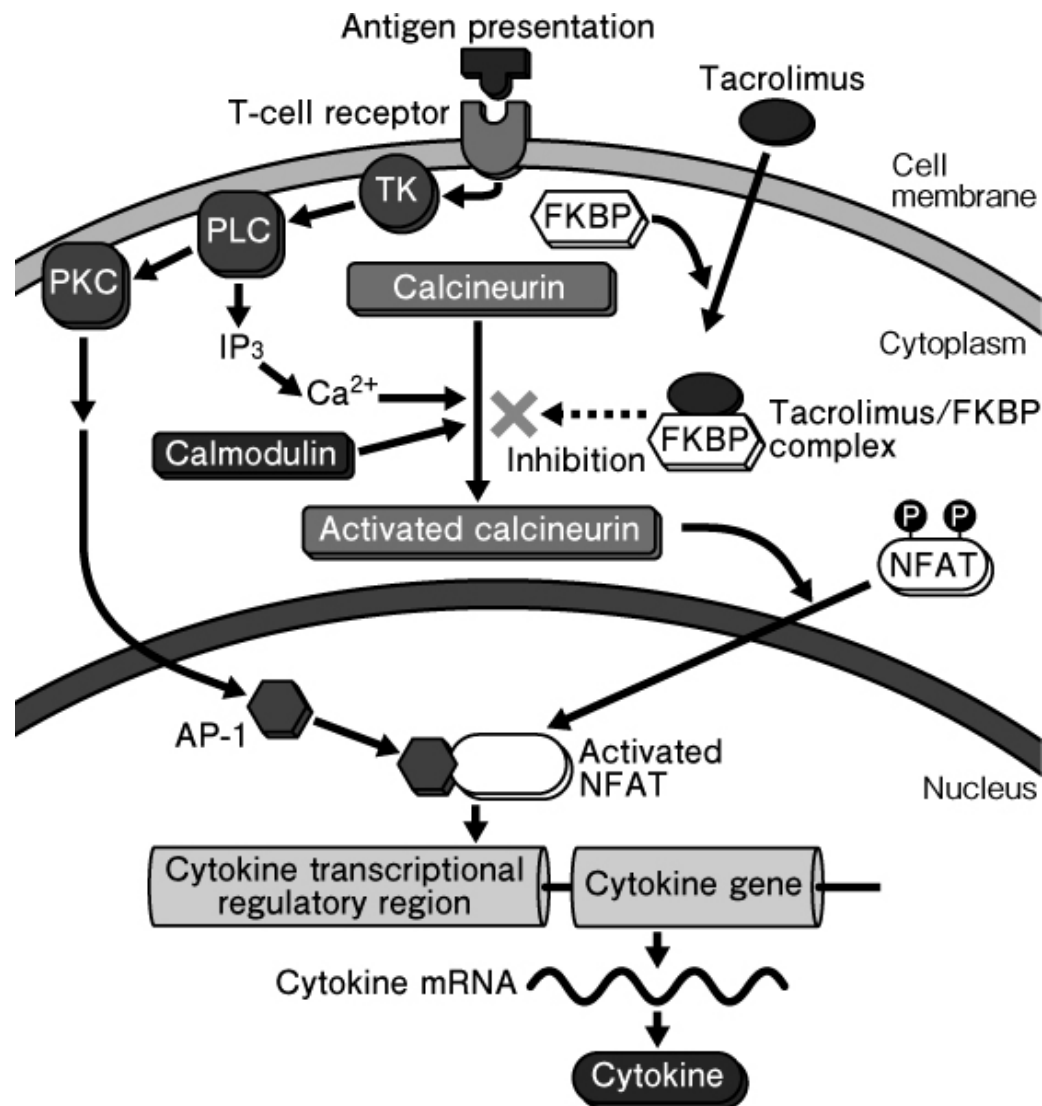
Χορήγηση – Κυκλοσπορίνη

- ❖ Τα επίπεδα C_0 σχετίζονται πτωχά με την $AUC_{0\text{ to }12}$. Ο συνδυασμός των επιπέδων C_0 και αυτών 2-h μετά τη δόση (C_2) παρουσιάζουν άριστη συσχέτιση με την $AUC_{0\text{ to }12}$.
- ❖ Ο έλεγχος των επιπέδων C_2 (2-h μετά τη χορήγηση) αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο παρακολούθησης του Neoral.
- ❖ Όταν το Sand. Neoral χορηγείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά η αρχική δόση είναι 3 με 6 mg/kg σε 2 διαιρεμένες δόσεις.

Time Post Transplant (Months)	Cyclosporine Trough Concentration (ng/mL) Tandem Mass Spectrometry Assay	Cyclosporine C_2 Concentration (ng/mL) Tandem Mass Spectrometry Assay
ADULT Kidney and Kidney Pancreas Transplant Recipients (Oct 2014)		
Less than 1	300 to 350	1300
1 to 2	250 to 300	1100
3 to 6	150 to 250	800 to 900
7 to 12	125 to 200	700
Greater than 12	75 to 125	450-600

Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Μηχανισμός δράσης – Tacrolimus



Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Φαρμακοκινητική – Tacrolimus

- ❖ Η μέση βιοδιαθεσιμότητα του Tac είναι περίπου 25% και ποικίλλει μεταξύ ατόμων (από 5 έως 90%).
- ❖ Η απορρόφηση δεν εξαρτάται από τα χολικά άλατα, αλλά εξαρτάται από τον χρόνο διέλευσης στο ΓΕΣ και επηρεάζεται από την παρουσία (μείωση) ή την απουσία τροφής (αύξηση) και την περιεκτικότητα αυτής σε λίπος (μείωση).
- ❖ Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 4 έως 41 ώρες (περίπου 12 ώρες). Περίπου το 95% των μεταβολιτών Tac απεκκρίνεται στη χολή και το 2% στα ούρα.
- ❖ Το Tac μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα ενζύμων CYP3A, το οποίο περιλαμβάνει τα CYP3A5, CYP3A4, CYP3A7 και CYP3A43 (λεπτό έντερο, ήπαρ και νεφρός). Κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται στο ήπαρ.
- ❖ Σε σύγκριση με το CYP3A5, η καταλυτική απόδοση του CYP3A4 είναι σχετικά χαμηλή.

Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Φαρμακοκινητική – Tacrolimus

❖ P-γλυκοπρωτεΐνη:

- ❖ Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τη μεμβράνη που μεταφέρει πολλές ουσίες σε ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές μεμβράνες. Στο έντερο, **μεταφέρει φάρμακα πίσω στον εντερικό αυλό από το εσωτερικό των επιθηλιακών κυτ.** του εντέρου μειώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα.

❖ CYP3A4:

- ❖ Εκφράζεται **κυρίως στο ήπαρ**, ωστόσο, υπάρχει επίσης σημαντική έκφραση του στο **λεπτό έντερο** καθιστώντας αυτό μια σημαντική θέση του μεταβολισμού ορισμένων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του tacrolimus. Σε περίπτωση **φλεγμονώδους διάρροιας**, και οι δύο αυτές διαδικασίες είναι **μειωμένες** στα εντεροκύτταρα. Αυτό οδηγεί τόσο σε **αυξημένη απορρόφηση όσο και σε μειωμένο μεταβολισμό του tacrolimus στο έντερο**, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα του φαρμάκου παρά τους ταχύτερους χρόνους διέλευσης.



Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Χορήγηση – Tacrolimus

- ❖ Ενδέχεται να είναι αναγκαία η **μείωση της δόσης** σε ασθενείς με σοβαρή **ηπατική δυσλειτουργία**. Χωρίς προσαρμογή στη νεφρική ανεπάρκεια.
- ❖ Τα κατώτερα **επίπεδα** συγκέντρωσης στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται **12 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση**, λίγο πριν την επόμενη δόση (**Trough levels**).
- ❖ Τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται περίπου δύο φορές την εβδομάδα κατά το πρώιμο μεταμοσχευτικό στάδιο.
- ❖ Αλλαγή αγωγής από κυκλοσπορίνη σε Prograf γίνεται 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης.
- ❖ Τα **επίπεδα tacrolimus** μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά (**αύξηση**) κατά τη διάρκεια επεισοδίων **διάρροιας**.



Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Χορήγηση – Επιθυμητικά επίπεδα – Tacrolimus

- ❖ Το **Tacrolimus** άμεσης αποδέσμευσης (**PROgraf®**, Astellas) παρέχεται υπό μορφή caps 0.5 mg, 1 mg και 5 mg.
- ❖ Το **Tacrolimus** παρατεταμένης αποδέσμευσης (**ADVAgraf®**, Astellas) παρέχεται υπό μορφή caps 0.5 mg, 1 mg, 3mg, και 5 mg.
- ❖ Η αρχική δόση του Tac άμεσης αποδέσμευσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού στους ενήλικες ασθενείς είναι **0.12 έως 0.15 mg/kg/day** διαιρεμένο σε 2 δόσεις κάθε 12 h.
- ❖ Οι ασθενείς που μετατρέπουν την αγωγή τους από Prograf σε Advagraf θα πρέπει να λαμβάνουν μία πρωινή δόση Advagraf ισοδύναμη με την προηγούμενη σταθερή συνολική ημερήσια δόση Prograf σε βάση 1 mg: 1 mg.

Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs)

Χορήγηση – Επιθυμητικά επίπεδα – Tacrolimus

Παλαιότερη τακτική υψηλών επιπέδων

Time	Without Induction Therapy	With IL-2 Receptor Antibody Therapy	Induction with Thymoglobulin	With mTOR Inhibitor
0 to 3 mo	C ₀ 10 to 15 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)
>3 to 12 mo	C ₀ 5 to 15 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)
>12 mo	C ₀ 5 to 10 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)

Νεότερη τακτική χαμηλών επιπέδων (μετά τη μελέτη ELITE-SYMPHONY)

Time Post-Transplant (Months)	Tacrolimus Trough Blood Concentration (ng/mL) 12 hours Post-Dose Tandem Mass Spectrometry Assay
ADULT Kidney and Kidney/Pancreas Transplant Recipients (Oct 2014)	
Less than 1	8 to 12
1 to 3	6 to 9
Greater than 3	4 to 8

Αναστολείς της καλσινευρίνης (CNI)

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τους CNI

Αναστολείς του P450-3A4 Αύξηση των επιπέδων

- Ketoconazole – Fluconazole – Itraconazole - Voriconazole
- Erythromycin - Clarithromycin
- Diltiazem – Verapamil - Nicardipine
- Cimetidine
- Methylprednisolone
- Metronidazole
- Ezetimibe
- Metoclopramide
- Fluvoxamine
- Human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors
- Lovastatin – Atorvastatin - Simvastatin
- Grapefruit juice
- Chamomile

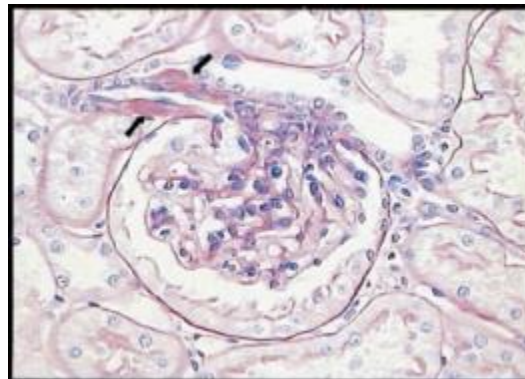
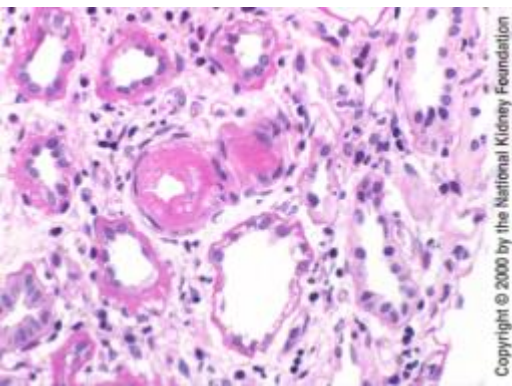
Επαγωγείς του P450-3A4 Μείωση των επιπέδων

- Rifampin
- Rifabutin
- Phenytoin
- Carbamazepine
- Phenobarbital
- Caspofungin

Κυκλοσπορίνη

Επιπλοκές

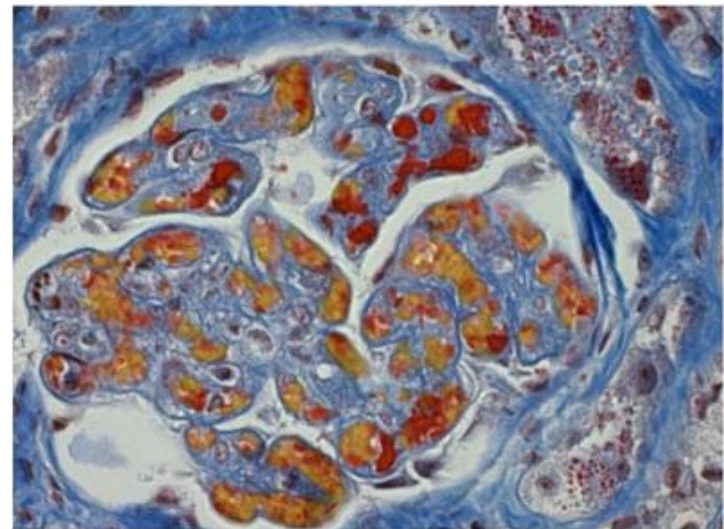
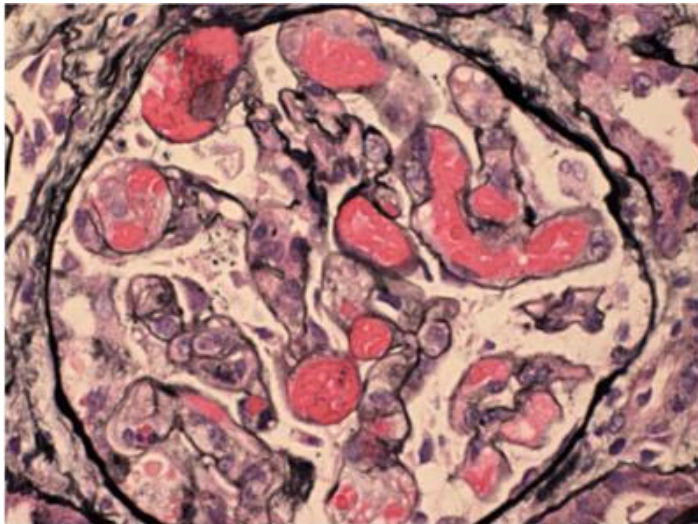
- ❖ **Νεφρικές:** Νεφροτοξικότητα, αναστρέψιμη **αγγειοσυστολή** που οφείλεται στην **ενεργοποίηση του RAS**, της ενδοθηλίνης, της θρομβοξάνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.
- ❖ Σε χρόνια χορήγηση εμφανίζεται **υαλίνωση του προσαγωγού αρτηριδίου** και **διάμεση ίνωση**, τύπου 4 RTA, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησραιμία, και υποφωσφαταιμία. (Οι CNI επάγουν την παραγωγή του **TGF-β**, ο οποίος έχει σημαντικές ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες αλλά προάγει επίσης την παραγωγή ECM και την ίνωση.)



Κυκλοσπορίνη

Επιπλοκές

- ❖ **Αιματολογικές:** Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- ❖ **Μεταβολικές:** Υπερλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, δυσανεξία στη γλυκόζη
- ❖ **Υπερπλασία των ούλων**
- ❖ **Νευρολογικές:** Εγκεφαλοπάθεια, αϋπνία, μυοπάθεια, **τρόμος**



Tacrolimus

Επιπλοκές

- ❖ **Νεφρικές:** Νεφροτοξικότητα, RTA τύπου 4, υπέρταση, ανθεκτικότητα στα διουρητικά, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία
- ❖ **Γαστρεντερικές:** Διάρροια, κοιλιακό άλγος
- ❖ **Αιματολογικές:** Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- ❖ **Μεταβολικές:** Σακχαρώδης διαβήτης
- ❖ **Δερματολογικές:** Αλωπεκία
- ❖ **Νευρολογικές:** Εγκεφαλοπάθεια, αϋπνία, μυοπάθεια, τρόμος
- ❖ **Καρδιολογικές:** παράταση του QT διαστήματος
- ❖ **Νεοπλάσματα:** PTLD (EBV)

- ❖ Σε συνδυασμό με το mycophenolate mofetil (MMF), αυξάνεται ο κίνδυνος για BK νεφροπάθεια.

Mycophenolate

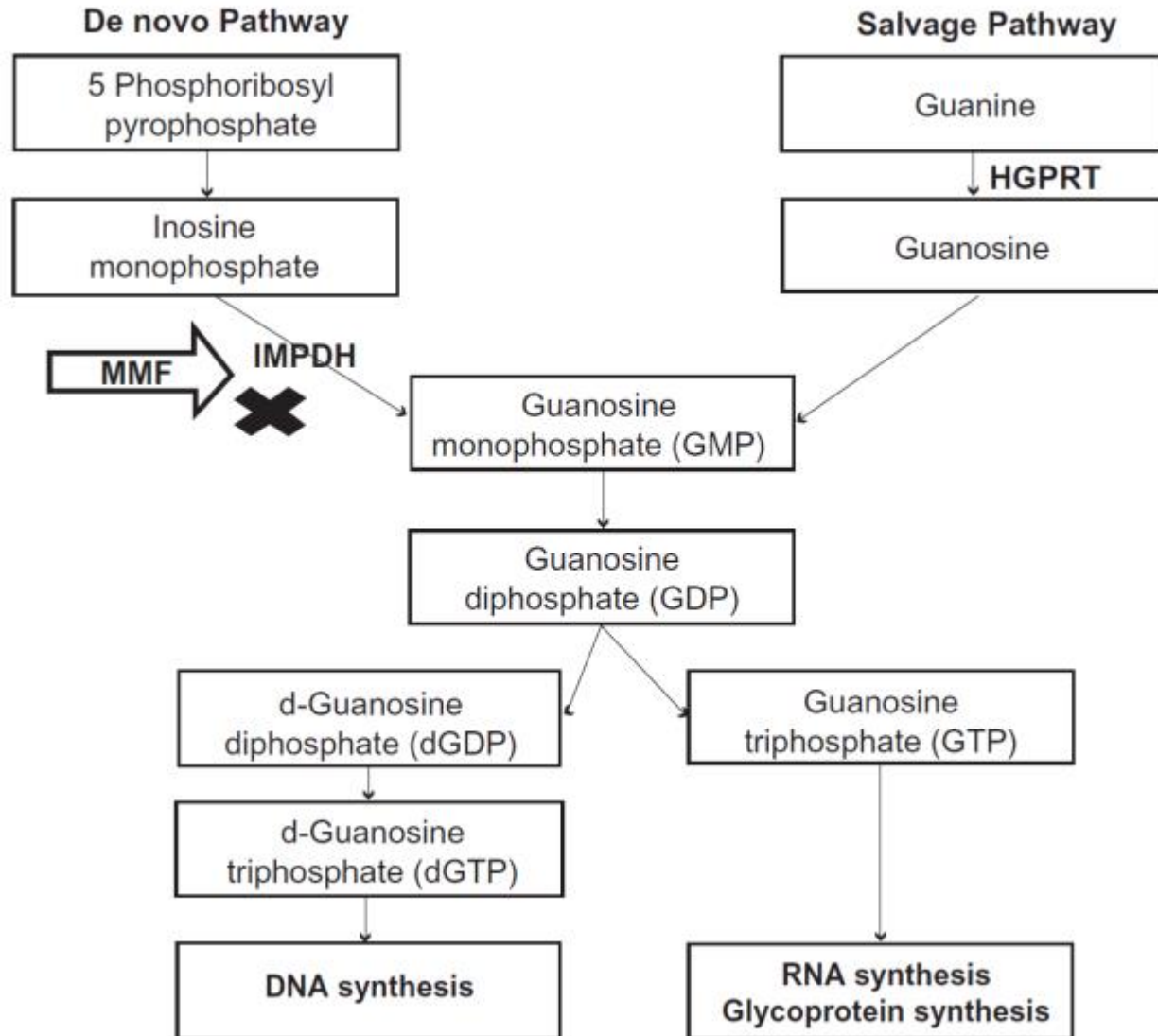
Μορφές – Δοσολογία

- ❖ **Cell Cept (Mycophenolate mofetil):** caps/ταμπλέτες (250 και 500 mg), μετά την p.os χορήγηση υφίσταται ταχεία απορρόφηση (94% βιοδιαθεσιμότητα) και πλήρη μεταβολισμό (στόμαχο και νήστιδα) προς mycophenolic acid πριν εισέλθει στην κυκλοφορία.
 - ❖ Συνήθης δόση 1 gr bid

- ❖ **Myfortic (Mycophenolate sodium):** ταμπλέτες (180 και 360 mg) εντερικής αποδέσμευσης που απελευθερώνουν τη δραστική ουσία του mycophenolic acid (MPA). Τα 180 mg Myfortic αντιστοιχούν σε 250 mg Cell Cept. Πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή (άδειο στομάχι).
 - ❖ Συνήθης δόση 720 mg bid

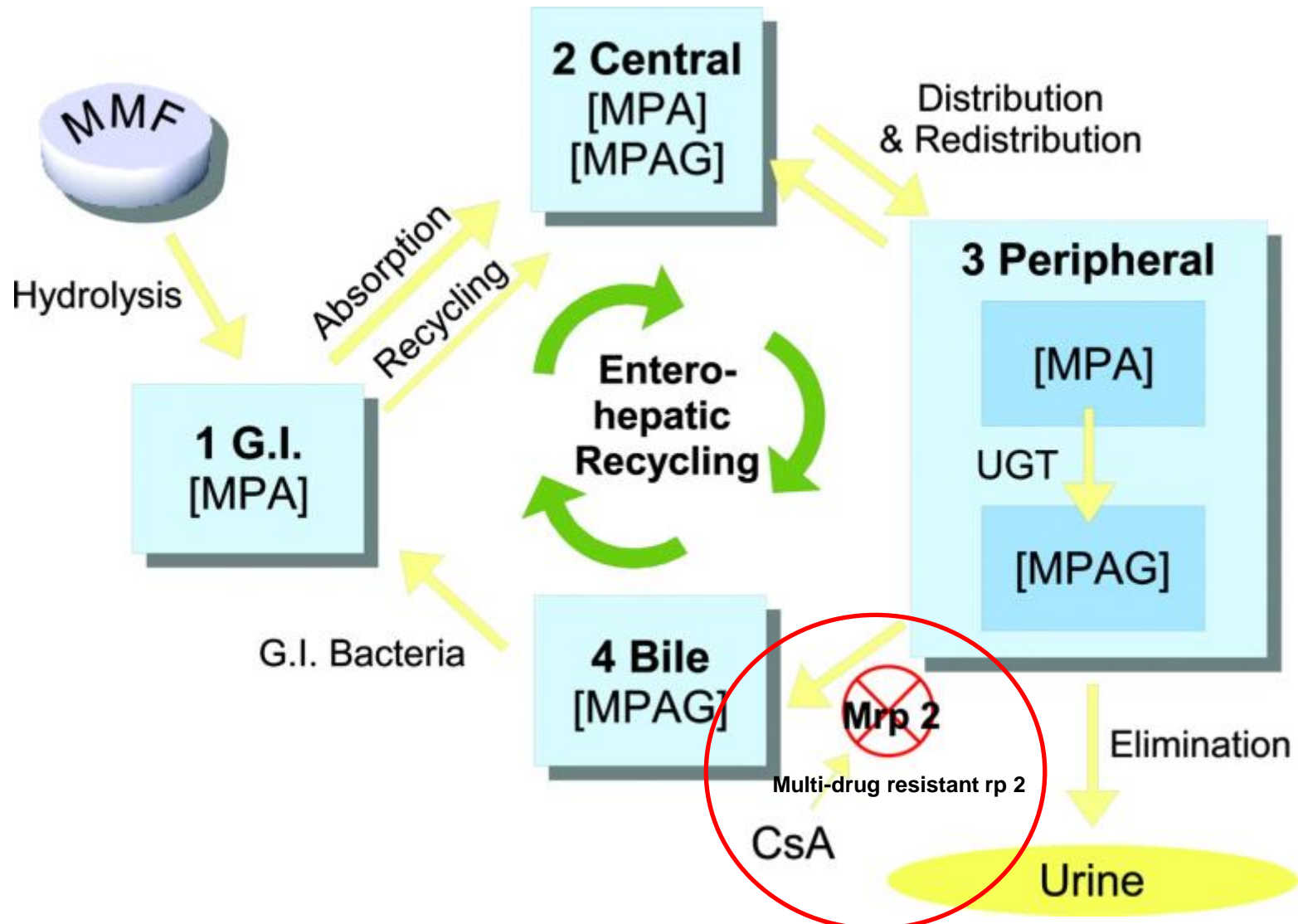
Mycophenolate

Μηχανισμός δράσης



Mycophenolate

Εντεροηπατικός κύκλος



Mycophenolate

Επιπλοκές

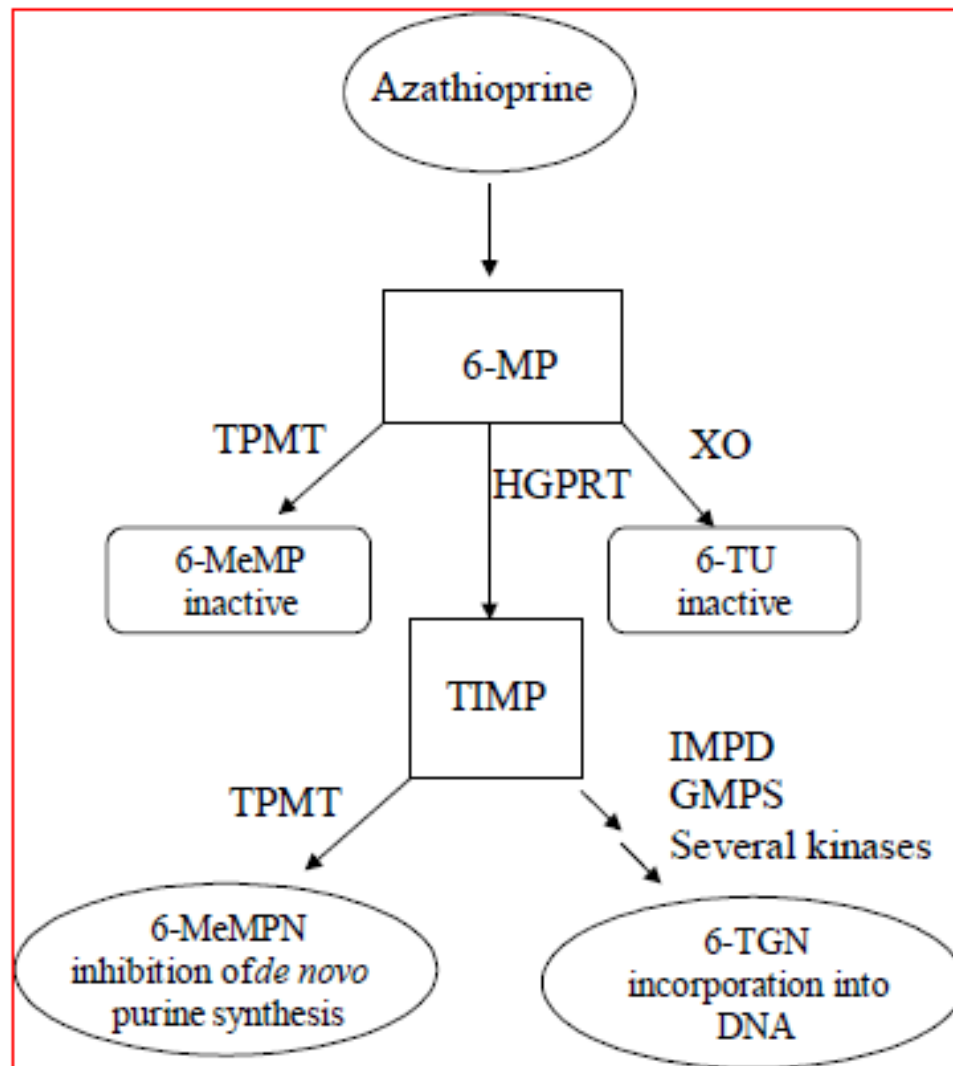
- ❖ **Γαστρεντερικές:** **Διάρροια**, ναυτία, έμετοι, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα και έλκη στο στόμα και κατά μήκος του π. εντέρου
- ❖ **Αιματολογικές:** Αναιμία (απλασία), **λευκοπενία**, θρομβοπενία
- ❖ **Νευρολογικές:** Πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
- ❖ **Άλλα:** προδιάθεση για ιογενείς λοιμώξεις, κακοήθειες

Μείωση της δόσης σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών

- ❖ Το MMF **δεν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** καθώς προκαλεί τερατογένεση και σημαντικές εμβρυϊκές δυσπλασίες
- ❖ Τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών (RCTs) δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ μεταξύ του MMF (CellCept) και EC-MPS (Myfortic).

Αζαθειοπρίνη

Μηχανισμός δράσης



Αζαθειοπρίνη

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις

- ❖ Η αλλοπουρινόλη (αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης) αυξάνει τα επίπεδα του θειοϊνোসινικού οξέος και μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για την ζωή καταστολή του μυελού των οστών.
- ❖ Η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται σημαντικά ή να διακόπτεται και να αντικαθίσταται με άλλο παράγοντα - συνήθως MMF - σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αλλοπουρινόλη.

Αζαθειοπρίνη

Επιπλοκές

- ❖ **Γαστρεντερικές:** Ναυτία και έμετος, ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα
- ❖ **Αιματολογικές:** Αναιμία, **λευκοπενία**, θρομβοκυτταροπενία, απλασία της ερυθράς σειράς
- ❖ **Άλλα:** **αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας** (ειδικά καρκίνων του δέρματος), ηπατοτοξικότητας, παγκρεατίτιδας και τριχόπτωσης.

mTOR αναστολείς

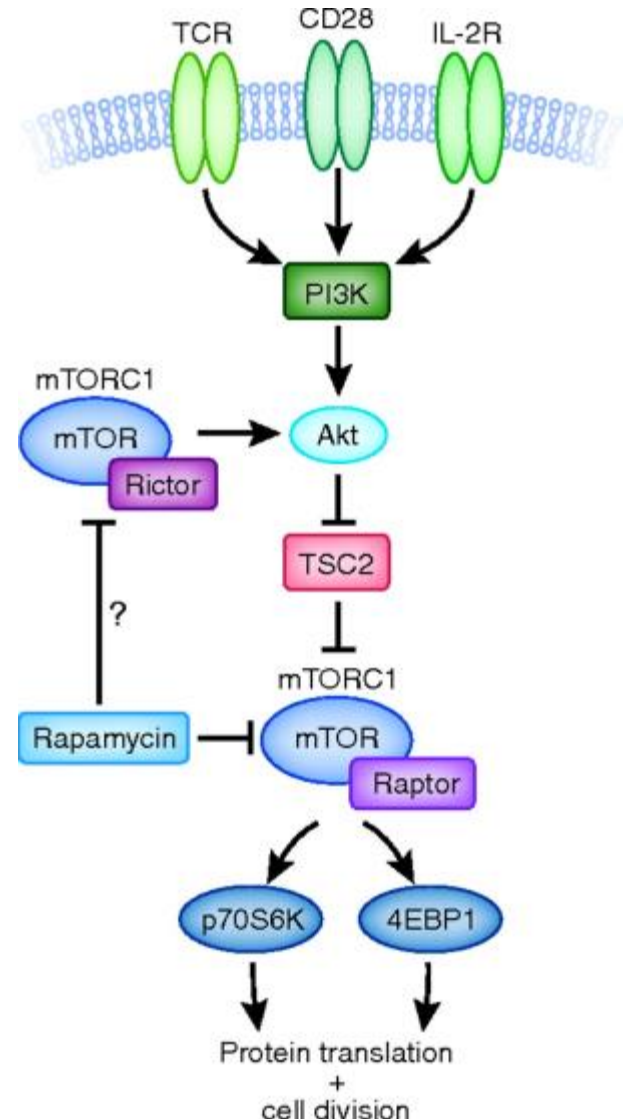
- ❖ Οι αναστολείς του mTOR (**mTORi**) είναι αναστολείς του σήματος πολλαπλασιασμού που προκαλούν παύση του κυτταρικού κύκλου.
- ❖ Το **Sirolimus**, επίσης γνωστό ως **ραπαμυκίνη**, ήταν ο πρώτος mTORi που χρησιμοποιήθηκε στη μεταμόσχευση και αποτελεί μια μακρολίδη, προϊόν ενός μύκητα (*Streptomyces Hygroscopicus*) που ανακαλύφθηκε στο νησί του Πάσχα.
- ❖ Το **Everolimus** είναι ένα ανάλογο της ραπαμυκίνης με παρόμοιο μηχανισμό δράσης, ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και προφίλ παρενεργειών.



mTOR αναστολείς

Μηχανισμός δράσης

- ❖ Το σύμπλοκο sirolimus-FKBP12 αναστέλλει τις οδούς μεταγωγής σήματος που ελέγχονται από τον mTOR **παρεμποδίζοντας την ανοσοαπόκριση**
- ❖ **μετά την ενεργοποίηση του συνδιεγερτικού σήματος 2** κατά τη μετάβαση από τη G0 στην G1 φάση του κυτταρικού κύκλου και
- ❖ **μετά την κυτοκινική σηματοδότηση** κατά την εξέλιξη της φάσης G1.
- ❖ Αναστέλλει επίσης τον εξαρτώμενο από IL-2- και IL-4 πολλαπλασιασμό των T και B κυττάρων, οδηγώντας σε καταστολή της νέας σύνθεσης πρωτεϊνών από τα ριβοσώματα και **διακοπή της φάσης G1-S του κυτταρικού κύκλου.**



mTOR αναστολείς

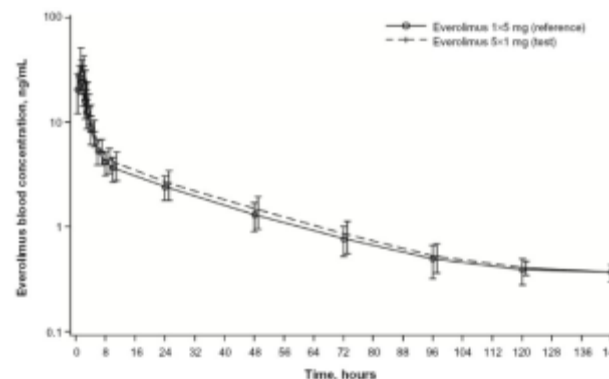
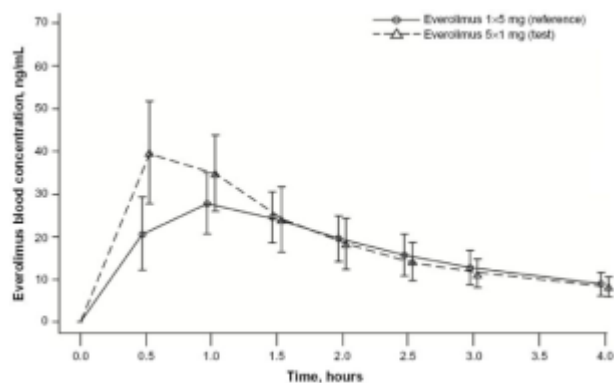
Στοιχεία Φαρμακοκινητικής - Sirolimus

- ❖ Οι **μέγιστες συγκεντρώσεις εμφανίζονται περίπου 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση** και το sirolimus κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του αίματος. Η χορήγηση με λιπαρά γεύματα αυξάνει τα επίπεδα του.
- ❖ Το sirolimus έχει σχετικά **μεγάλο χρόνο ημιζωής (~ 62 h)**, συνεπώς η **παρακολούθηση των επιπέδων γίνεται 1 εβδομάδα (~ τρεις ημιζωές) μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης.**
- ❖ Το Sirolimus μεταβολίζεται από το σύστημα ισοενζύμων P-450 3A4 και P-γλυκοπρωτεϊνών και έτσι έχει **αλληλεπιδράσεις παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται για τους CNIs.**
- ❖ Όταν ένας mTORi χορηγείται ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, αυξάνεται η C_{max} και η AUC και για τις δύο ενώσεις.

mTOR αναστολείς

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής - Everolimus

- ❖ Το Everolimus (EVL) παρουσιάζει παρόμοιες ιδιότητες με το SRL
 - ❖ Μέγιστες συγκεντρώσεις 1–2 h μετά την per os χορήγηση
 - ❖ Μεταβολίζεται στο ήπαρ (ένζυμα P450).
- ❖ Ο **χρόνος ημίσειας ζωής** του EVL είναι μικρότερος (~28 h).
- ❖ Το EVL αλληλεπιδρά με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4.
- ❖ Η C_{max} και η AUC του EVL **μειώνονται** κατά 60% και 16% όταν η μορφή του δισκίου δίνεται μαζί με **γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά**. Για να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση, **το EVL θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά με ή χωρίς τροφή**.



mTOR αναστολείς

Χορήγηση – Συγχορήγηση με CNIs

- ❖ Κάθε δισκίο περιέχει 0,25/0,5/0,75/1,0 mg Everolimus.
- ❖ Αρχικό δασολογικό σχήμα: 0,75 mg δύο φορές/ημέρα.
- ❖ Οι προσαρμογές της δόσης του Certican θα πρέπει να βασίζονται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις στο αίμα που λαμβάνονται **4-5 ημέρες μετά την προηγούμενη αλλαγή** της δόσης.
- ❖ Επιθυμητά επίπεδα $\geq 3,0$ ng/ml έως 8 ng/ml.
- ❖ Υπάρχει **αλληλεπίδραση** μεταξύ CNIs και Everolimus και οι συγκεντρώσεις του μπορεί να **μειωθούν** αν η έκθεση στους CNIs μειωθεί σημαντικά.

mTOR αναστολείς

Επιπλοκές

- ❖ **Νεφρολογικές:** αυξημένη νεφροτοξικότητα σε συγχορήγηση με CNIs, καθυστερημένη ανάκαμψη από ATN, **πρωτεϊνουρία**, υποκαλιαιμία, υπέρταση
- ❖ **Γαστρεντερικές:** Διάρροια
- ❖ **Αιματολογικές:** **Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια**, αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία
- ❖ **Μεταβολικές:** **Υπερλιπιδαιμία**
- ❖ **Δερματολογικές:** Ελαττωμένη επούλωση πληγών, έλκη στο στόμα
- ❖ **Άλλα:** **Λεμφοκήλη, διάμεση πνευμονίτιδα, εξάνθημα, οίδημα.**

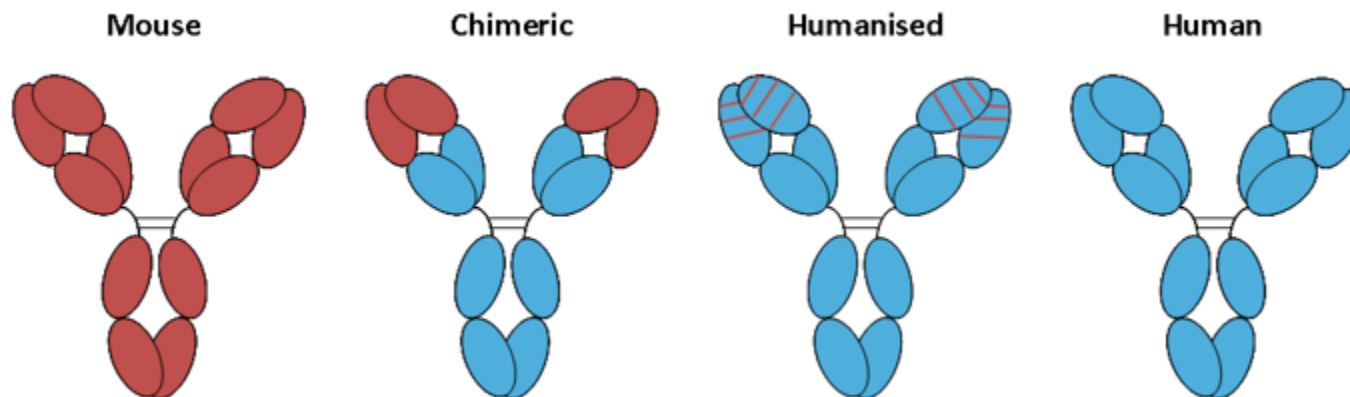
- ❖ Τα σχήματα με βάση το Sirolimus έχουν συσχετιστεί με **μειωμένη συχνότητα κακοήθειας** μετά τη μεταμόσχευση.

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ Βασικά στοιχεία ανοσολογίας στη μεταμόσχευση
- ❖ Βασικός κορμός ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη μεταμόσχευση νεφρού. Κορτικοστεροειδή και μικρομοριακά φάρμακα
- ❖ **Πρωτεΐνικά και νεότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

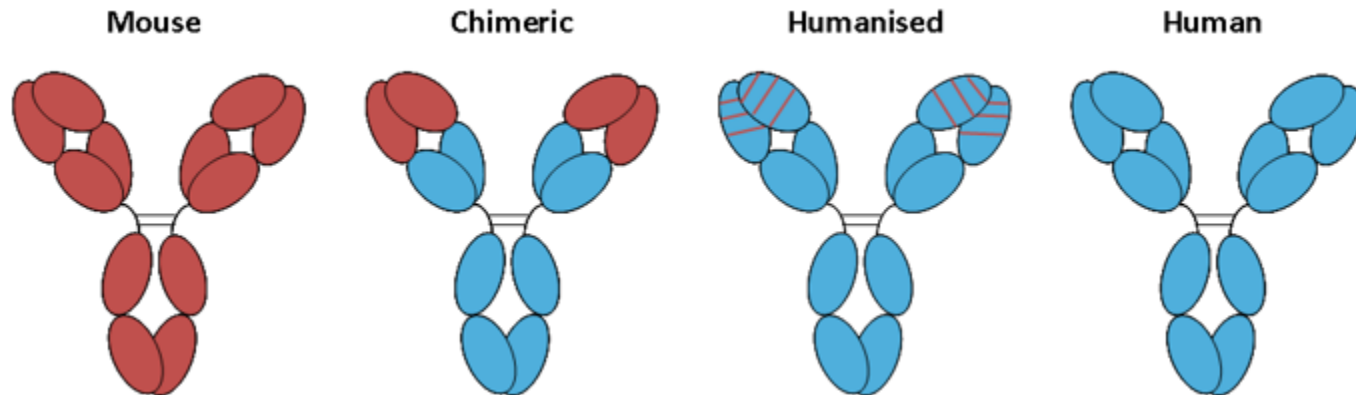
Βιολογικοί παράγοντες

- ❖ Οι βιολογικοί παράγοντες με τη μορφή **πολυκλωνικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs)** χρησιμοποιούνται συχνά στη μεταμόσχευση νεφρού είτε ως **θεραπεία επαγωγής** είτε για τη **θεραπεία της απόρριψης**.
- ❖ Τα πολυκλωνικά αντισώματα προέρχονται από άλογα ή κουνέλια και τα mAbs παράγονται σε μύες.
- ❖ Καθώς οι αλλογενείς πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσουν ανοσοαπόκριση, γίνεται προσπάθεια αντικατάστασης των mAbs από μύες με εξανθρωπισμένα ή χιμαιρικά mAbs.



Βιολογικοί παράγοντες

- ❖ Τα **εξανθρωπισμένα αντισώματα** παράγονται με τη συγχώνευση του DNA ποντικού που κωδικοποιεί **μόνο το τμήμα σύνδεσης του αντιγόνου** στο μονοκλωνικό αντίσωμα, με ανθρώπινο DNA που παράγει το υπόλοιπο αντίσωμα.
- ❖ Το υβρίδιο ποντικού στη συνέχεια χρησιμοποιείται για την έκφραση αυτού του DNA και την παραγωγή υβριδικών αντισωμάτων που **δεν είναι τόσο ανοσογόνα**.
- ❖ Τα **χιμαιρικά αντισώματα** χρησιμοποιούν την ίδια στρατηγική αλλά για **ολόκληρη τη μεταβλητή περιοχή** και επομένως είναι πιο ανοσογόνα από τα εξανθρωπισμένα αντισώματα.



Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)

- ❖ Αντιθυμοκυτταρικός ορός χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη Tx νεφρού το 1965.
- ❖ Η πολυκλωνική αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη παράγεται με ανοσοποίηση ζώων με ανθρώπινα λεμφοειδή κύτταρα που προέρχονται από το θύμο αδέννα.
- ❖ Αυτή που χρησιμοποιείται σήμερα είναι η **αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κουνελιού (ATG)**.



Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)

Ενδείξεις – Τρόπος χορήγησης

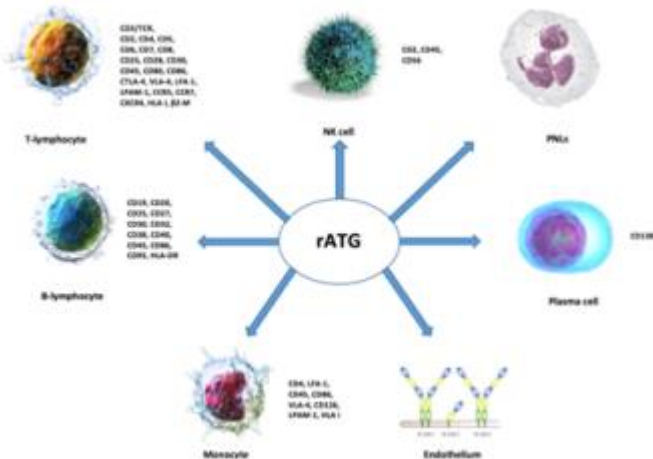
- ❖ Χορηγείται είτε
 - ❖ Ως **θεραπεία επαγωγής** είτε
 - ❖ Ως **αντι-απορριπτική αγωγή** (δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στην αντισωματικού τύπου απόρριψη).
- ❖ Χορήγηση κορτικοστεροειδών, παρακεταμόλης ή/και αντισταμινικών 1 h πριν την αγωγή με ATG (cytokine release syndrome).
- ❖ Μείωση της δόσης στο ½ εάν τα WBC είναι μεταξύ 2.000 – 3.000 /mm³ ή εάν τα PLT είναι μεταξύ 50.000 – 75.000 /mm³. Διακοπή της αγωγής εάν τα WBC <2.000 /mm³ ή τα PLT <50.000 /mm³.

Ένδειξη	Δοσολογία
Προφύλαξη έναντι οξείας απόρριψης (θεραπεία επαγωγής)	1,5 mg/kg ΣΒ καθημερινά για 4 έως 7 ημέρες
Αντι-απορριπτική αγωγή	1,5 mg/kg ΣΒ καθημερινά για 7 έως 14 ημέρες

Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)

Μηχανισμός δράσης – Παρενέργειες

- ❖ Η ATG συνδέεται με πολλαπλούς επιτόπους στην **επιφάνεια των T κυττάρων** και προκαλεί ταχεία λεμφοκυτταροπενία μέσω: **κυτταρόλυσης που εξαρτάται από το συμπλήρωμα**, αντισωματικού τύπου τοξικότητα και απόπτωση.
- ❖ Η ATG περιέχει αντισώματα που αντιδρούν σε μια ποικιλία στόχων, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των ουδετερόφιλων, των δενδριτικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων.
- ❖ Στο 40% των ασθενών **ο αριθμός των λεμφοκυττάρων ανακάμπτει στο 50% στους 3 μήνες** μετά τη χορήγηση (6 δόσεις ATG).
- ❖ Η χορήγηση αυξάνει τον **κίνδυνο λοιμώξεων και νεοπλασμάτων**.

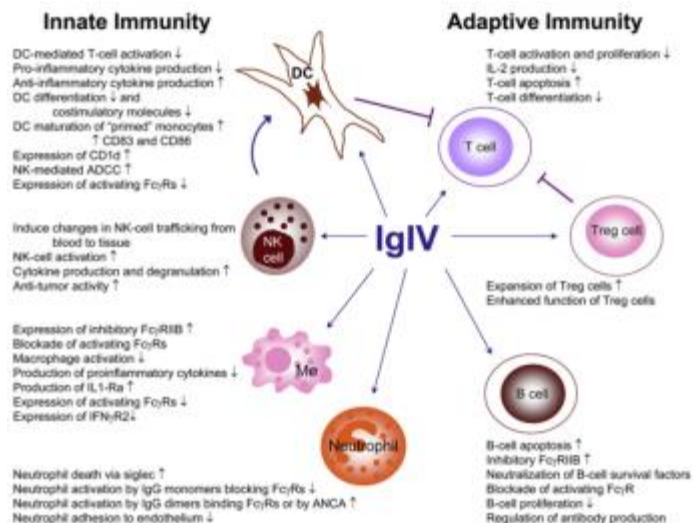


Thymoglobulin
Anti-thymocyte Globulin (Rabbit)

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Κυριότεροι μηχανισμοί δράσης στη μεταμόσχευση

- ❖ Η σημαντικότερη επίδραση φαίνεται να είναι η **μείωση των αλλοαντισωμάτων** μέσω της αναστολής της παραγωγής αντισωμάτων και του αυξημένου καταβολισμού των κυκλοφορούντων αντισωμάτων.
- ❖ Πρόσθετοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την **αναστολή της δράσης του συμπληρώματος** και την **αναστολή παραγωγής φλεγμονωδών ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ**.



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Κυριότερες ενδείξεις στη μεταμόσχευση νεφρού

- ❖ Σε συνδυασμό με την πλασμαφαίρεση, η IVIg φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη στην
 - ❖ στη θεραπεία της **αντισωματικού τύπου απόρριψης**
 - ❖ **απευαισθητοποίηση** ασύμβατων ασθενών με θετικό crossmatch και
 - ❖ **ασύμβατων ABO** υποψηφίων ληπτών.
- ❖ Μόνη ή σε συνδυασμό με rituximab, η IVIg χρησιμοποιείται για την **απευαισθητοποίηση των υπερ - ευαισθητοποιημένων ασθενών.**

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

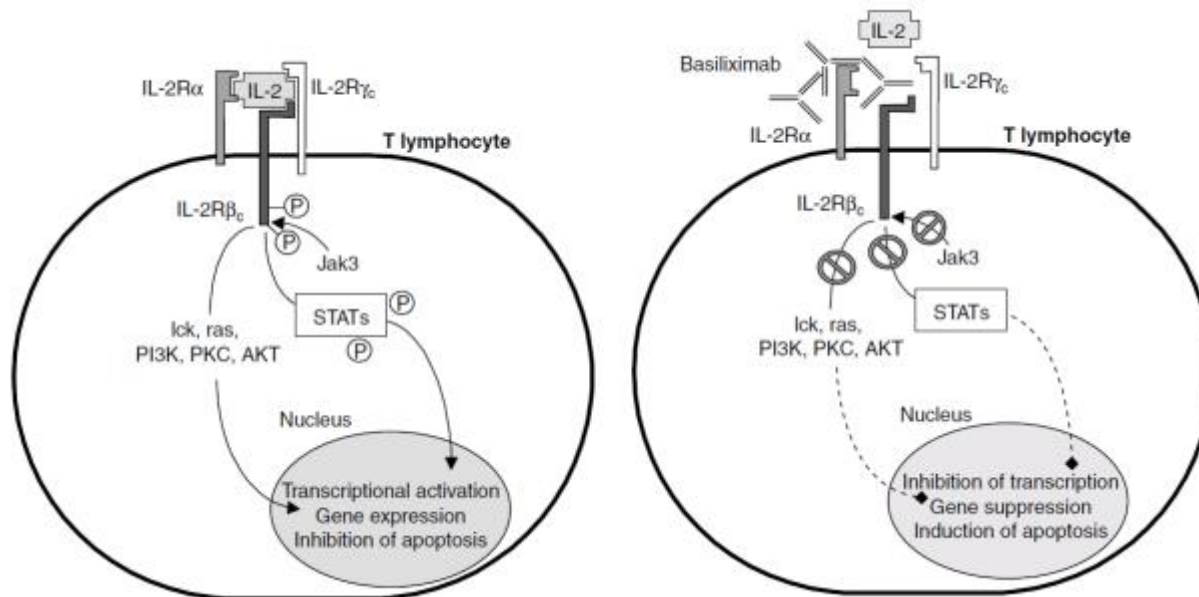
Επιπλοκές

- ❖ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση IVIg περιλαμβάνουν **ήπιες αντιδράσεις**, όπως έξαψη, ρίγη, κεφαλαλγία, μυαλγίες και αρθραλγίες. **Σπάνια**, μπορεί να εμφανιστούν **αναφυλακτικές αντιδράσεις**. Οι καθυστερημένες αντιδράσεις περιλαμβάνουν σοβαρή κεφαλαλγία και άσηπτη μηνιγγίτιδα.
- ❖ Αναφέρονται σοβαρά **θρομβωτικά επεισόδια** μετά τη χορήγηση IVIg.
- ❖ Ενδεχόμενη **ONB σε έδαφος οσμωτικής βλάβης** του επιθηλίου του εγγύς σωληναρίου μετά τη χορήγηση παρασκευασμάτων IVIg που περιέχουν **σουκρόζη**.

Basiliximab (Simulect)

Χιμαιρικό mAb έναντι του CD25

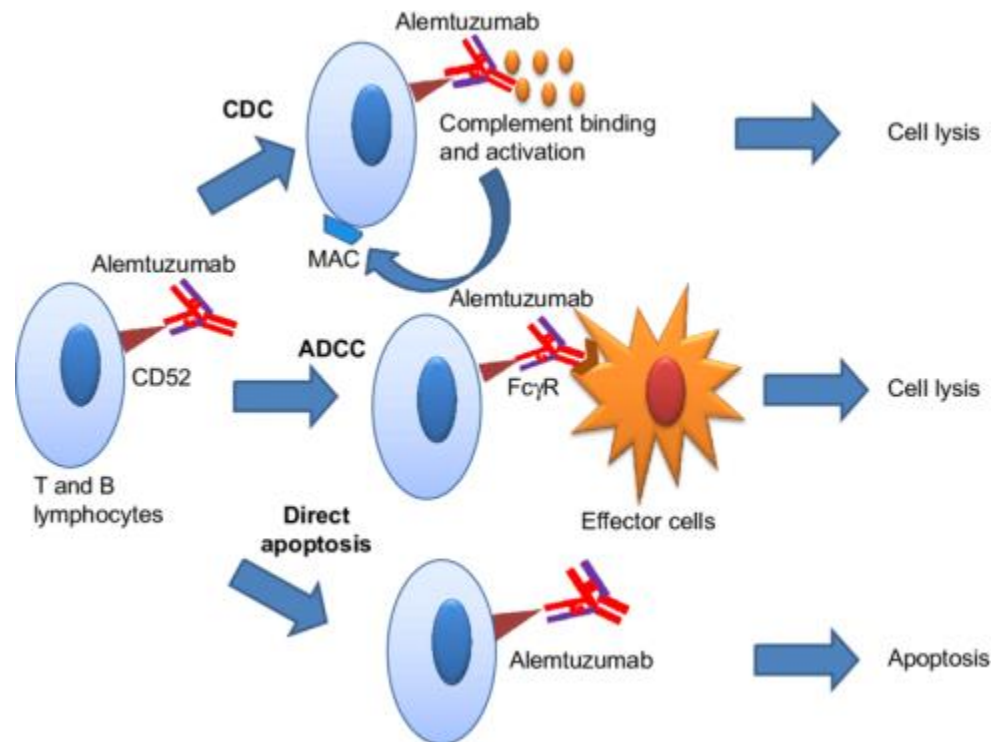
- ❖ Η έκφραση της άλφα υπομονάδας του υποδοχέα IL-2 (CD25) αυξάνεται στα ενεργοποιημένα T κύτταρα και οδηγεί στην έκφραση υποδοχέων IL-2 υψηλής συγγένειας. Η σύνδεση των υποδοχέων με την IL-2 επάγει τον πολ/σμό των ενεργοποιημένων T κυττάρων.
- ❖ Προκαλεί **σχετικά ήπια ανοσοκαταστολή** και χρησιμοποιείται ως **θεραπεία επαγωγής** για την πρόληψη της απόρριψης.
- ❖ **Δεν υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες.**



Alemtuzumab (Lemtrada – Campath)

Humanized Monoclonal Anti-CD52 Antibody

- ❖ Το Alemtuzumab είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 mAb που στρέφεται **εναντίον του CD52**, μιας γλυκοπρωτεΐνης που βρίσκεται **σε κυκλοφορούντα T και B κύτταρα**, μονοκύτταρα, μακροφάγα, NK κύτταρα και κοκκιοκύτταρα.
- ❖ Το Alemtuzumab αρχικά χρησιμοποιήθηκε στη χρόνια B λεμφοκυτταρική λευχαιμία αλλά έχει χρησιμοποιηθεί **ως θεραπεία επαγωγής στη μεταμόσχευση νεφρού**.



Alemtuzumab (Lemtrada – Campath)

Δράση – Επιπλοκές

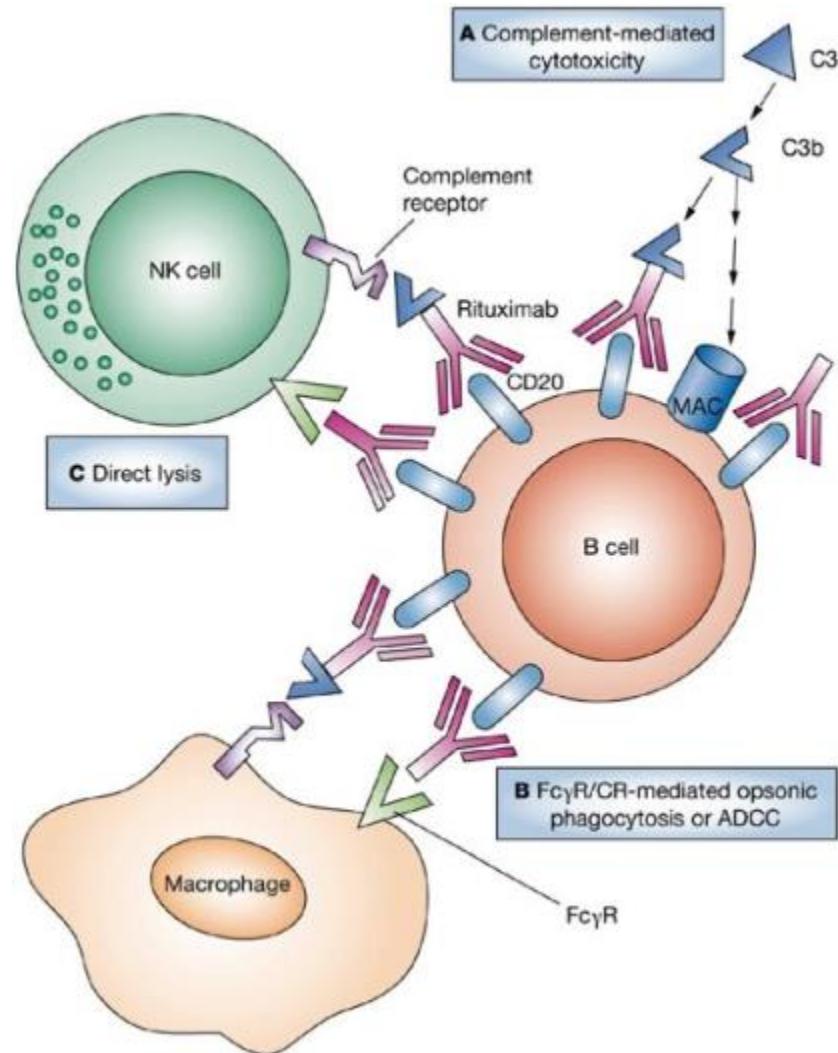
- ❖ Αγωγή υπό μορφή **μίας δόσης των 30 mg** μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών:
 - ❖ Αντίδραση πρώτης δόσης (έκλυση κυτταροκινών), κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, κνίδωση, αϋπνία, ρίγη, έξαψη, κόπωση, δύσπνοια, αναφυλακτικές αντιδράσεις
- ❖ **Ταχεία καταστροφή των περιφερικών και κεντρικών λεμφοειδών κυττάρων που διαρκεί για μήνες.**

- ❖ **Αιματολογικές:** ουδετεροπενία, αναιμία, σπάνια παγκυτταροπενία
- ❖ **Αυτοανοσία:** αιμολυτική αναιμία, ITP – θρομβοπενία, υπερθυρεοειδισμός ή υποθυρεοειδισμός, anti-GBM νεφρίτιδα.
- ❖ Ο βαθμός κινδύνου λοιμώξεων και νεοπλασιών δεν είναι ξεκάθαρος.

Rituximab (Mabthera)

Χιμαιρικό mAb έναντι του CD20

- ❖ Το CD20 αντιγόνο βρίσκεται σε **ανώριμα, ώριμα και νεοπλασματικά B κύτταρα**. Το CD20 μεσολαβεί στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων.
- ❖ Το Rituximab αναστέλλει άμεσα τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων και προκαλεί **απόπτωση και λύση** μέσω
 - ❖ δράσης του συμπληρώματος,
 - ❖ αντισωματικού τύπου κυτταροτοξικότητας και
 - ❖ ενεργοποίησης τυροσινικών κινασών ως άμεση επίδραση της σύνδεσης του αντισώματος.



Rituximab (Mabthera)

Ενδείξεις στη Tx νεφρού

- ❖ Η ταχεία και παρατεταμένη εξάντληση των B κυττάρων (ιστικών και κυκλοφορούντων) **παραμένει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά.**

Ένδειξη	Δοσολογικό σχήμα
Αντισωματικού τύπου απόρριψη	375 mg/m ² weekly for four consecutive weeks
Μείωση υψηλού τίτλου αντι-HLA σε υπερ-ευαισθητοποιημένους ασθενείς πριν τη Tx	one dose of rituximab (375 mg/m ²), was given 10 days prior to transplant
Θεραπεία επαγωγής σε ABO – ασύμβατη Tx	one dose of rituximab (375 mg/m ²), was given 10 days prior to transplant

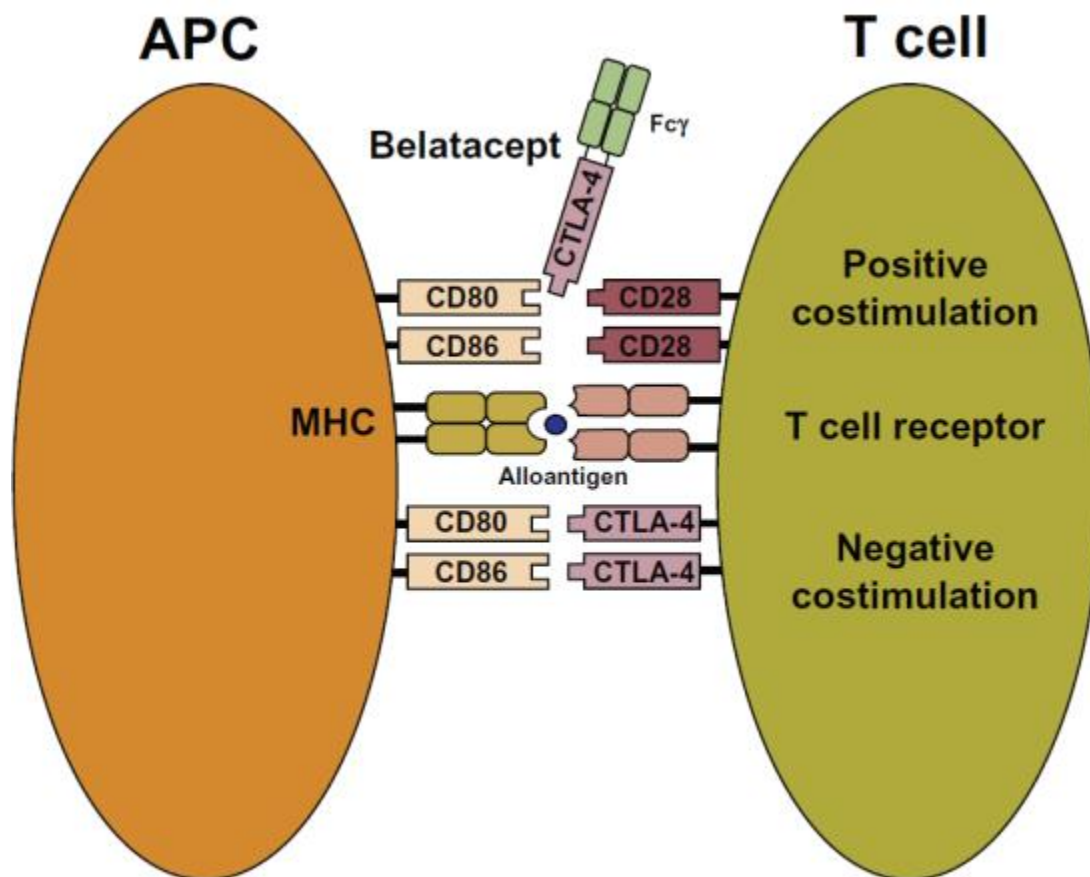
Rituximab (Mabthera)

Ανεπιθύμητες ενέργειες – Επιπλοκές

- ❖ Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά την **πρώτη έγχυση (CRS)**: πυρετός, ρίγη, βρογχόσπασμος, δύσπνοια αλλά γενικά είναι ήπιας σοβαρότητας. Καθίστανται λιγότερο συχνές με επακόλουθες εγχύσεις (προφύλαξη με χορήγηση κορτικοστεροειδών – παρακεταμόλης – αντιισταμινικού).
 - ❖ **Καρδιαγγειακές**: Στηθάγχη, αρρυθμίες (AF), καρδιακή ανεπάρκεια και / ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.
 - ❖ **Λοιμώξεις**: ιογενείς λοιμώξεις, **επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B** και του ιού JC, PCP.
 - ❖ Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).
-
- ❖ Τα έως τώρα δεδομένα δεν υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Belatacept

Μηχανισμός δράσης



- ❖ Αναστολή της συνδιέγερσης (signal 2).
- ❖ Σύνδεση των CD 80/86 με το belatacept αντί του CD-28.
- ❖ Ωστόσο, εμποδίζεται και η σύνδεση των CD 80/86 με το CTLA-4 των T κ.

Belatacept

Χορήγηση

- ❖ Το Belatacept, χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και μυκοφαινολικό οξύ (MPA) καθώς και με θεραπεία επαγωγής με basiliximab (BENEFIT trial).
- ❖ Οι ασθενείς δεν χρειάζονται προ-φαρμακευτική αγωγή πριν από τη χορήγηση του belatacept.
- ❖ Δεν πρέπει να χορηγείται σε λήπτες που είναι οροαρνητικοί για τον Epstein-Barr (EBV).

Table 1: Dose of belatacept for renal transplant recipients

Initial phase	Dose
Day of transplantation, prior to implantation (Day 1)	10 mg/kg
Day 5, Day 14 and Day 28	10 mg/kg
End of Week 8 and Week 12 after transplantation	10 mg/kg
Maintenance phase	Dose
Every 4 weeks (\pm 3 days), starting at the end of week 16 after transplantation	5 mg/kg

Belatacept

Επιπλοκές

- ❖ Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν **αναιμία, λευκοπενία**
- ❖ Συμπτώματα από το γαστρεντερικό
- ❖ Υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία

- ❖ Σπάνιες αλλά σοβαρές παρενέργειες περιλαμβάνουν την **προοδευτική πολυεστιακή λευκοδυστροφία** και το **PTLD**.

Belatacept

Αποτελεσματικότητα

- ❖ Υψηλότερα ποσοστά **πρώιμης οξείας απόρριψης** σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους. Χωρίς ωστόσο διαφορά στη βραχυχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων.
- ❖ Μικρότερος κίνδυνος για NODAT, καλύτερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων.
- ❖ Το belatacept φαίνεται να **διατηρεί καλύτερα τον GFR** και να έχει καλύτερο μεταβολικό προφίλ σε σύγκριση με τους CNIs, αλλά δεν είναι σαφές εάν η οξεία απόρριψη νωρίς μπορεί να επηρεάσει τη **μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων**.

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 1. Από τους παρακάτω συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ποιός πιθανόν σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση ΒΚ νεφροπάθειας:
 - ❖ Α. cyclosporine - everolimus
 - ❖ Β. azathioprine - tacrolimus
 - ❖ Γ. cyclosporine - MMF
 - ❖ Δ. tacrolimus – MMF

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 2. Η χορήγηση αγωγής με rituximab μπορεί να πραγματοποιηθεί στη μεταμόσχευση νεφρού σε ποιές περιπτώσεις:
 - ❖ Α. πριν τη μεταμόσχευση ως standard αγωγή
 - ❖ Β. στην κυτταρικού τύπου απόρριψη
 - ❖ Γ. στην αντισωματικού τύπου απόρριψη
 - ❖ Δ. κάθε 6 μήνες για την αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 3. Η εμφάνιση φλεγμονώδους διαρροϊκού συνδρόμου σε ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού ο οποίος λαμβάνει αγωγή με αναστολέα της καλσινευρίνης (tacrolimus) θα έχει ως αποτέλεσμα:
 - ❖ Α. την αύξηση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Β. τη μείωση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Γ. δεν θα επηρεάσει τα επίπεδα του Fk
 - ❖ Δ. την αρχική μείωση των επιπέδων του Fk και εν συνεχεία αυτά θα επανέλθουν στην προηγούμενη ισορροπία

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 4. Οι κυριότεροι παράγοντες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων επεμβαίνοντας στον κυτταρικό κύκλο αποτελούν:
 - ❖ Α. οι CNIs και το MMF
 - ❖ Β. οι mTORi και οι CNIs
 - ❖ Γ. οι mTORi και το MMF
 - ❖ Δ. η αζαθειοπρίνη και οι CNIs

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ **1. Από τους παρακάτω συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ποιός πιθανόν σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση ΒΚ νεφροπάθειας:**
- ❖ **A. cyclosporine - everolimus**
- ❖ **B. azathioprine - tacrolimus**
- ❖ **Γ. cyclosporine - MMF**
- ❖ **Δ. tacrolimus – MMF**

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ **2. Η χορήγηση αγωγής με rituximab μπορεί να πραγματοποιηθεί στη μεταμόσχευση νεφρού σε ποιές περιπτώσεις:**
- ❖ **A. πριν τη μεταμόσχευση ως standard αγωγή**
- ❖ **B. στην κυτταρικού τύπου απόρριψη**
- ❖ **Γ. στην αντισωματικού τύπου απόρριψη**
- ❖ **Δ. κάθε 6 μήνες για την αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών**

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ 3. Η εμφάνιση φλεγμονώδους διαρροϊκού συνδρόμου σε ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού ο οποίος λαμβάνει αγωγή με αναστολέα της καλσινευρίνης (tacrolimus) θα έχει ως αποτέλεσμα:
 - ❖ Α. την αύξηση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Β. τη μείωση των επιπέδων του Fk
 - ❖ Γ. δεν θα επηρεάσει τα επίπεδα του Fk
 - ❖ Δ. την αρχική μείωση των επιπέδων του Fk και εν συνεχεία αυτά θα επανέλθουν στην προηγούμενη ισορροπία

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- ❖ **4. Οι κυριότεροι παράγοντες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων επεμβαίνοντας στον κυτταρικό κύκλο αποτελούν:**
- ❖ Α. οι CNIs και το MMF
- ❖ Β. οι mTORi και οι CNIs
- ❖ **Γ. οι mTORi και το MMF**
- ❖ Δ. η αζαθειοπρίνη και οι CNIs

